

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 864**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2010** **PCT/US2010/050860**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011** **WO11041509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010** **E 10821232 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 2482822**

54 Título: **Composiciones de corticosteroides administradas oralmente**

30 Prioridad:

01.10.2009 US 247642 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2018

73 Titular/es:

ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1200 Lenox Drive, Suite 100
Lawrenceville, NJ 08648, US

72 Inventor/es:

PERRETT, STEPHEN;
COHEN, FREDRIC JAY y
VENKATESH, GOPI M.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 683 864 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de corticosteroides administradas oralmente

5 Campo técnico de las invenciones

Esta invención se refiere a composiciones de corticosteroides administradas oralmente, útiles para el tratamiento de estados que se asocian con la inflamación del tracto gastrointestinal.

10 Antecedentes de la invención

Una tableta de rápida disgregación en la cavidad bucal se describe en la patente de los EE.UU. núm US 2003/0099701. Actualmente no hay medicamentos antiinflamatorios que se administren tópicamente aprobados para el tratamiento de afecciones asociadas con la inflamación de la porción superior del tracto gastrointestinal. Una de esas afecciones, la esofagitis eosinofílica (EE), es una afección inflamatoria del esófago. Se caracteriza histológicamente por una proliferación de eosinófilos. La enfermedad es dolorosa, conduce a dificultades para tragar y predispone a los pacientes a la retención de alimentos y otras complicaciones.

Los tratamientos experimentales y "fuera de lo indicado" para EE incluyen la administración de medicamentos esteroides formulados y aprobados para su inhalación en la parte posterior de la garganta de modo que no se inhalen de manera apreciable, e instruyen al paciente a enjuagarse la boca inmediatamente después de la administración y no tragar alimentos o agua durante dos horas después de la administración. Se recomienda enjuagar porque la droga residual en la boca y la garganta puede causar infección por candidiasis, y la deglución se contraindica porque puede eliminar la droga del esófago. Las preparaciones acuosas de corticosteroides destinadas a la inhalación oral mediante nebulización se mezclan, además, con azúcares para producir un líquido espesado y endulzado para la administración.

Los tratamientos fuera de lo indicado para EE incluyen, además, la administración de tabletas de corticosteroides que contienen esteroides como la prednisolona. Sin embargo, la administración sistémica de corticosteroides se asocia con una serie de efectos secundarios conocidos e indeseables. Por ejemplo, la prednisolona oral puede producir una supresión generalizada de la función inmune, y en los niños, los efectos colaterales particularmente preocupantes de la exposición sistémica a largo plazo incluyen el retraso del crecimiento, que puede conducir a una reducción en la estatura adulta.

Por lo tanto existe una necesidad en la técnica de formulaciones de corticosteroides administrados oralmente que proporcionen un tratamiento tópico (en vez de sistémico) de la inflamación del tracto gastrointestinal, particularmente de la inflamación del tracto gastrointestinal superior, tal como EE.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, se proporciona una tableta que se dispersa oralmente que comprende menos de o igual a 20 mg de budesonida o un solvato o éster de esta, y al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable que facilita la dispersión de la tableta en la cavidad oral, en donde la tableta es adecuada para la administración tópica de budesonida en el tracto gastrointestinal superior.

Las composiciones de la presente invención son útiles para diversas afecciones que incluyen el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal. En consecuencia, la presente invención proporciona, además, una tableta que se dispersa oralmente del primer aspecto, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal en un individuo.

Descripción detallada de la invención

El término "fármaco", "activo" o "ingrediente farmacéutico activo" como se usa en la presente descripción incluye un compuesto farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente eficaz (por ejemplo, un corticosteroide), sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables y mezclas de estereoisómeros, solvatos (que incluyen hidratos), y/o ésteres de estos (por ejemplo, de corticosteroides).

Los términos "tableta que se disgrega oralmente", "tableta que se dispersa oralmente" u "ODT" se refieren a una forma de dosificación sólida de la presente invención, que se disgrega rápidamente en la cavidad oral de un paciente después de la administración, sin masticar. La velocidad de disgregación oral puede variar, pero es significativamente más rápida que la velocidad de disgregación oral de las formas de dosificación sólidas convencionales o de las formas de dosificación sólidas masticables (es decir, tabletas o cápsulas) que se diseñan para ingerir inmediatamente después de la administración. Las composiciones ODT de la presente invención pueden contener ingredientes farmacéuticamente aceptables que se hinchan, disuelven o facilitan de otro modo la disgregación o disolución de la composición ODT. Tales ingredientes pueden incluir un disgregante farmacéutico, un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, un aglutinante soluble en agua, un sólido fundible (por ejemplo, una cera), que puede liberar el corticosteroide al entrar en el estómago, etc.

El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción para referirse a una cantidad numérica, incluye "exactamente". Por ejemplo, "aproximadamente 60 segundos" incluye 60 segundos, exactamente, así como valores cercanos a 60 segundos (por ejemplo, 50 segundos, 55 segundos, 59 segundos, 61 segundos, 65 segundos, 70 segundos, etc.). Cuando el término "aproximadamente" se usa en referencia a un intervalo de valores, el término "aproximadamente" se refiere tanto al valor mínimo como al máximo del intervalo (por ejemplo, "aproximadamente 1-50 μm " significa "de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 50 μm ").

El término "agente adhesivo", como se usa en la presente descripción, se refiere a agentes que promueven la adhesión del corticosteroide a superficies biológicas, e incluye, pero no se limita a agentes bioadhesivos. Los agentes adhesivos pueden incluir compuestos que se adhieren a la mucosa orofaríngea, así como compuestos que aumentan el tiempo de residencia de las composiciones de la presente invención en la mucosa orofaríngea de un paciente.

El término "íntimamente asociado", como se usa en la presente descripción para describir la relación espacial entre dos o más componentes de una composición se refiere a componentes que se mezclan íntimamente, tales como, por ejemplo, en mezclas, recubrimientos y matrices.

El término "que no tiene actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa", como se usa en la presente descripción se refiere a composiciones de corticosteroides que no proporcionan un efecto generalizado en el cuerpo mediante absorción en la circulación, sino que proporcionan efectos locales mediante contacto tópico con un tejido enfermo. Los corticosteroides que tienen potencias glucocorticoides sistémicas altas cuando se administran oralmente incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc.) o potencias mineralocorticoide (por ejemplo, aldosterona). Ejemplos de corticosteroides que no tienen una actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa incluyen, pero no se limitan a, budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona y tixocortol.

A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y relaciones se calculan en base a la composición total.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención son adecuadas para la administración tópica de un corticosteroide al tracto gastrointestinal, por ejemplo, el tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. La administración tópica de un corticosteroide para afecciones asociadas con la inflamación del tracto gastrointestinal es deseable porque da como resultado menos efectos secundarios que la administración sistémica de corticosteroides. Tales efectos secundarios se reducen aún más con el uso de corticosteroides que no tienen actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa debido a su exposición sistémica reducida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo, estados inflamatorios del tracto gastrointestinal superior tal como el esófago. Así, la presente invención incluye tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal mediante la administración a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica sólida de la presente invención. Las afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen inflamación del esófago, inflamación de la glotis, inflamación de la epiglotis, inflamación de las amígdalas, inflamación de la orofaringe, esofagitis eosinofílica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD), esofagitis erosiva, esófago de Barrett, gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, esofagitis química corrosiva (cáustica), esofagitis inducida por radiación, esofagitis inducida por quimioterapia, esofagitis transitoria inducida por medicamentos (conocida, además, como esofagitis medicamentosa), esofagitis persistente inducida por fármacos, enfermedad de Crohn del esófago, esclerodermia y esclerodermia sine esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica, vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis reumatoide y esofagitis pseudomembranosa.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para tratar estados inflamatorios del tracto gastrointestinal tales como una enfermedad autoinmune, síndrome de Behcet, enfermedad de Kawasaki, síndrome linfoproliferativo unido a X; una enfermedad viral infecciosa causada por uno o más de los siguientes virus: Adenoviridae, Coronaviridae, virus Cocksackie, Herpes simplex, VIH, Influenza (Tipo A), virus Lassa, virus Epstein-Barr, Parainfluenza o virus sincicial respiratorio; una enfermedad bacteriana infecciosa causada por una o más de las siguientes bacterias: Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia (Chlamydophila), Corynebacterium, Francisella tularensis, Streptococcus de los grupos A, C, G, S. pneumoniae, S. pyogenes, Haemophilus influenza tipo B, Mycoplasma pneumonia, Neisseria gonorrhea, Multiple (por ejemplo, absceso/celulitis periamigdalina); una enfermedad fúngica infecciosa causada por Candida (por ejemplo, Candida albicans) o Histoplasma (por ejemplo, H capsulatum); inflamación causada por una lesión o un irritante que se selecciona del grupo que consiste en un cuerpo extraño en la vía aérea, cloroacetofenona, clorobencilideno malonitrilo, exposición crónica al humo, morfina, fluoruro de sulfuro y garganta escaldada; lepidopterismo, faringitis alérgica estacional y síndrome de Stevens-Johnson; o fiebre periódica; etc.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar la inflamación del esófago que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica de la presente invención. En una de tales modalidades, la presente invención incluye un método para tratar la esofagitis eosinofílica que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva que comprende administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica de la presente invención.

- 5 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar una alergia alimentaria con un alérgeno identificado, por ejemplo, "IBS atópico" e "intestino atópico".

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende menos de o igual a 20 mg de un corticosteroide, en donde la composición no tiene actividad glucocorticoide o mineralocorticoide sistémica significativa, y en donde la composición farmacéutica sólida se disgrega dentro de 60 segundos en saliva simulada cuando se prueba mediante el uso de la Prueba de disgregación USP <701>. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se disgregan en 60 segundos en la cavidad oral del paciente, por ejemplo, humano. Aún en otras modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención se disgregan dentro de 30 segundos en saliva simulada (mediante el uso de la Prueba de disgregación USP <701>), o en la cavidad oral de un paciente. Aún en otras modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención proporcionan tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal, después de la administración oral a un paciente que lo necesita.

Las tabletas que se dispersan oralmente de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, una oblea, una película u otra forma de dosificación sólida que se disgrega o se disuelve rápidamente en la boca para formar una solución o dispersión de un corticosteroide, que puede tragarse fácilmente.

En otra modalidad, las composiciones de la presente invención incluyen un agente bioadhesivo, que es un lípido o una mezcla de lípidos. Tales lípidos o mezclas de lípidos pueden experimentar una transición de fase al contacto con superficies biológicas húmedas para formar una película adhesiva. Los ejemplos de tales lípidos incluyen mezclas de los denominados lípidos de membrana y no de membrana que típicamente formarán estructuras lamelares y no lamelares, tales como fases hexagonales o cúbicas, respectivamente. Ejemplos de tales lípidos son los glicerosfosfolípidos tales como la fosfatidilcolina y diacilglicerol tales como dioleato de glicerol. Tales estructuras autoorganizadas demuestran una dispersión y adhesión superiores a superficies biológicas y tienen la ventaja de ser materiales farmacéuticamente aceptables. Ventajosamente el agente activo, por ejemplo, un corticosteroide puede disolverse en el componente lipídico.

El corticosteroide que se incluye en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es budesonida, o un solvato o éster de esta.

La cantidad de corticosteroide presente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionará, en general, para maximizar el beneficio terapéutico de la administración tópica mientras se minimiza la absorción sistémica. En el caso de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, la cantidad de corticosteroide en la composición es menor o igual a 20 mg. En una modalidad la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica está entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 20 mg. En otra modalidad la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica está entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg. Aún en otra modalidad la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica está entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg. Aún en otra modalidad, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica está entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 5 mg. Aún en otras modalidades, la cantidad de corticosteroide es de aproximadamente 0.01 mg, aproximadamente 0.02 mg, aproximadamente 0.03 mg, aproximadamente 0.04 mg, aproximadamente 0.05 mg, aproximadamente 0.06 mg, aproximadamente 0.07 mg, aproximadamente 0.08 mg, aproximadamente 0.09 mg, aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.3 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 20 mg, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Las cantidades típicas de corticosteroide en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen aproximadamente 0.25 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3.5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4.5 mg y aproximadamente 5 mg.

Tras la administración de una composición farmacéutica sólida de la presente invención a un individuo, la composición se disgrega en la cavidad oral del paciente. En una modalidad, la composición de la presente invención está en forma de una ODT que comprende partículas que contienen el fármaco (por ejemplo, un corticosteroide como se describe en la presente descripción opcionalmente recubierto o combinado con un agente adhesivo como se describe en la presente descripción), combinado con microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos que se dispersan rápidamente pueden prepararse como se describe en la patente de los EE.UU. núm. US 2005/0232988 o en la patente de los EE.UU. núm. US 20010014340 mediante la granulación de un disgregante que tiene un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 30 µm con un alcohol de azúcar y/o sacárido que tiene un tamaño de partícula promedio de no más de

aproximadamente 30 µm. La granulación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un granulador de alto cizallamiento con aproximadamente 20-25 % de agua como fluido de granulación y, si es necesario puede molerse en húmedo y secarse para producir microgránulos de dispersión rápida que tienen un tamaño de partícula promedio de no más de 300 µm (por ejemplo, aproximadamente 175-300 µm).

La relación entre el disgregante y el alcohol de azúcar, sacárido o una mezcla de estos en los microgránulos de rápida dispersión varía de aproximadamente 90/10 a aproximadamente 99/01, por ejemplo, aproximadamente 90/10, aproximadamente 91/9, aproximadamente 92/8, aproximadamente 93/7, aproximadamente 94/6, aproximadamente 95/5, aproximadamente 96/4, aproximadamente 97/3, aproximadamente 98/2, aproximadamente 99/1, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos.

La relación de los microgránulos que se dispersan rápidamente respecto a las partículas que contienen el fármaco oscila de aproximadamente 5/1 a aproximadamente 1/1, e incluye aproximadamente 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos.

Las partículas que contienen corticosteroides de la forma de dosificación ODT deben tener, además, un tamaño de partícula lo suficientemente pequeño como para que después de la disgregación de la ODT en la cavidad oral del paciente, se obtenga una suspensión suave y fácil de tragar. En la mayoría de las modalidades en las que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se proporcionan como una forma de dosificación ODT, el tamaño medio de partícula de las micropartículas que contienen el fármaco analgésico no opioide/analgésico opioide de sabor enmascarado no es más de aproximadamente 400 µm, o en algunas modalidades no más de aproximadamente 300 µm.

La forma de dosificación ODT como se describe en la presente descripción puede incluir, además, excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan típicamente en formulaciones de comprimidos disgregables tales como celulosa microcristalina y manitol secado por pulverización (diluyentes compresibles), croscarmelosa sódica o crospovidona (superdisgregante), agentes colorantes, y opcionalmente estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio (lubricante mezclado intragranularmente o usado externamente para lubricar las superficies del troquel y punzón).

Las formas de dosificación en tableta, que comprenden formas de dosificación ODT, que comprenden la composición farmacéutica de la presente invención tienen una baja friabilidad, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 % (por ejemplo, menos de aproximadamente 0.9 %, menos de aproximadamente 0.8 %, menos de aproximadamente 0.7 %, menos de aproximadamente 0.6 %, menos de aproximadamente 0.5 %, menos de aproximadamente 0.4 %, menos de aproximadamente 0.3 %, etc., e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos) con el fin de tener suficiente durabilidad para resistir la manipulación, el envío y/o empaque en blíster de empaquetado directo.

Una lista no limitante de disgregantes adecuados para los microgránulos de dispersión rápida incluye crospovidona (PVP reticulada), glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada, silicato cálcico e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. La cantidad de disgregante en la ODT está típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso.

Una lista no limitante de alcoholes de azúcar adecuados incluye manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, arabitól, ribitol, dulcitol, iditol, isomalt, lactitol, eritritol y combinaciones de estos. Una lista no limitante de sacáridos adecuados incluye lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en la ODT varía de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 % en peso.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen rellenos, diluyentes, deslizantes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, emulsionantes y/o agentes solubilizantes, aromatizantes, perfumes, humectantes, edulcorantes y agentes humidificantes.

Ejemplos de rellenos, diluyentes y/o aglutinantes incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α-lactosa, β-lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Flo®), celulosa microcristalina (varios grados de Avicel®, Ceolus®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K de Dow Chemical, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (que incluyen almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, calcio básico fosfato, hidrogenofosfato de calcio, hidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio y colágeno.

Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar.

Los ejemplos de disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido alginico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado y carboximetilalmidón (por ejemplo, Primogel® y Explotab®).

- 5 Ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietileno glicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio y acetato de sodio.
- 10 Otros excipientes incluyen, por ejemplo, agentes saborizantes, colorantes, agentes enmascaradores del gusto, agentes de ajuste del pH, agentes tamponantes, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humidificantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes de superficie activa, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción y agentes para la liberación modificada.
- 15 Pueden usarse otros excipientes funcionales tales como ciclodextrinas, por ejemplo, como agentes enmascaradores del sabor (por ejemplo, mediante su complejación con el corticosteroide). Las ciclodextrinas pueden usarse, además, como portadoras y/o un dispersantes para facilitar el suministro y la distribución del corticosteroide en el sitio previsto de actividad terapéutica.
- 20 Las composiciones de la presente invención en forma de ODT se disgregan en partículas que contienen corticosteroides mientras que el alcohol de azúcar/gránulos que contienen sacáridos incluidos dentro de la composición se disuelven rápidamente, y forman así una suspensión suave que puede tragarse fácilmente.
- 25 Pueden usarse, además, otras formas de dosificación de comprimidos que se disuelven oralmente o disgregantes orales que contienen corticosteroides, tales como obleas o películas. Por ejemplo, las obleas pueden incluir composiciones secas o liofilizadas tales como formas de dosificación que se disgregan o disuelven oralmente preparadas mediante el uso de tecnología de liofilización Zydis® (por ejemplo, como se describe en la patente de los EE. UU. núm. 6,316,027), que contiene un corticosteroide como ingrediente farmacéutico activo. Las formas de dosificación en película pueden incluir películas comestibles tales como las descritas en la patente de los EE.UU. núm. US 6.596.298 o en la patente de los EE.UU núm. US 6.740.332, que contienen un corticosteroide como ingrediente farmacéutico activo.
- 30

La velocidad de disgregación de las composiciones de la presente invención en la cavidad oral de un individuo puede ser del orden de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 50 segundos o menos, aproximadamente 40 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

La velocidad de disgregación de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención puede medirse mediante el uso de diversos métodos de prueba in vitro, por ejemplo, la Prueba de disgregación USP <701>. Cuando se usa la Prueba de disgregación USP <701>, la velocidad de disgregación de las composiciones de la presente invención es típicamente de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 45 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos, o aproximadamente 10 segundos o menos.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden tener cualquier velocidad de disgregación o disolución en la cavidad oral de un paciente que proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de corticosteroides a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, en algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención incluyen composiciones que proporcionan de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 20 mg de corticosteroide a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal después de la administración oral.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen un agente adhesivo. Los agentes adhesivos adecuados incluyen complejo de sulfato de aluminio y sacarosa, quitosano y sus derivados (por ejemplo, trimetilquitosano, sales de quitosano), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, poliácridatos reticulados o no reticulados, poliácridatos reticulados, ácido reticulado o poliácridatos no reticulados, homopolímeros o copolímeros de ácido poliácrico, copolímeros de aminoalquil metacrilato, ácido metacrílico/copolímero de metilmetacrilato, alquilacrilato/copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de amonometacrilato, polímeros Eudragit® (grados E, L, S, NE, RL y RS), homopolímeros o copolímeros de carbómeros, gomas de polisacáridos hidrófilos, maltodextrinas, geles de goma alineados reticulados, polímeros de vinilo policarboxilados, pectinas, xantano gomas, ácido alginico, ácidos alginicos modificados y combinaciones de estos.

En ciertas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, el corticosteroide y el agente adhesivo se asocian íntimamente. En una de tales modalidades la composición farmacéutica sólida comprende un corticosteroide rodeado o encapsulado por el agente adhesivo. En otra modalidad de este tipo la composición farmacéutica sólida comprende un corticosteroide dispuesto sobre la superficie del agente adhesivo. En aún otras modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende corticosteroides mezclados o granulados con el agente adhesivo.

65

- La administración tópica de un corticosteroide a la cavidad oral de individuos se asoció con la infección por candidiasis. En consecuencia, en una modalidad las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos antifúngicos, antifúngicos de análogos de pirimidina, antifúngicos de polieno, antifúngicos de bencimidazol, antifúngicos de imidazol, antifúngicos de polieno, antifúngicos de triazol, antifúngicos de tiazol, antifúngicos de alilamina, antifúngicos de equinocandina y otros antifúngicos "no categorizados" reconocidos en la técnica que no están dentro de ninguna de las categorías anteriores (por ejemplo, tolnaftato y ciclopirox). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abafungina, amorolfina, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, candicina, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, nitrato de miconazol, nafticina, natamicina, nistatina, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol, ravuconazol, rimocidina, setaconizol, sulconazol, terbafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, ácido undecilénico y voriconazol.
- En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un agente antiviral. Los agentes antivirales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen interferones, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, análogos de guanosina, análogos de puridina, análogos de pirimidina y otros fármacos antivirales "no categorizados" reconocidos en la técnica que no entran dentro de ninguna de las clases anteriores (por ejemplo, foscarnet y miltefosina). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abacavir, aciclovir (conocido, además, como aciclovir), adefovir, amantadina, amdoxovir, amprenavir, apilavir, apricitabina, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS- 488043, boceprevir, brivudina, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdina, didanosina, durunavir, efavirenz, elvitegravir, elvicitabina, emtricitabina, enfuvirtida, galato de epigalocatequina, etravirina, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridina, indinavir, lamivudina, lopinavir, lovirodina, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, osetamivir, interferón pegilado α -2a, interferón pegilado α -2b, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirina, rimantadina, rilpivirina, saquinavir, stampidina, estavudina, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabione, viramidina, vivecon, zalcitabina, zanamivir y zidovudina.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden gránulos que contienen corticosteroides. Los gránulos que contienen corticosteroides pueden ser gránulos que comprenden cristales de corticosteroides y un aglutinante formador de película, por ejemplo, preparados por granulación. Los cristales de corticosteroides pueden tener un tamaño de partícula promedio que varía de aproximadamente 1-300 μ m, por ejemplo, aproximadamente 1-50 μ m, aproximadamente 1-100 μ m, aproximadamente 1-150 μ m, aproximadamente 1-200 μ m, aproximadamente 1-250 μ m, aproximadamente 50-100 μ m, aproximadamente 50-150 μ m, aproximadamente 50-200 μ m, aproximadamente 50-250 μ m, aproximadamente 50-300 μ m, aproximadamente 100-150 μ m, aproximadamente 100-200 μ m, aproximadamente 150-200 μ m, aproximadamente 150-250 μ m, aproximadamente 150-300 μ m, o aproximadamente 250-300 μ m.
- En otra modalidad, el corticosteroide puede estar en forma de cristales. Tales cristales pueden tener un tamaño medio en el intervalo submicrométrico (por ejemplo, tamaño medio de partícula de aproximadamente <1 μ m), o pueden ser nanopartículas (por ejemplo, tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 1-100 nm).
- En otra modalidad más, el corticosteroide puede estar presente en forma amorfa, por ejemplo, en asociación con un agente estabilizante que limita la recristalización del fármaco, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP) (incluyendo homo y copolímeros de polivinilpirrolidona y homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona); crospovidona; gomas; derivados de celulosa (que incluyen hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, y otros); dextrano; acacia; homo y copolímeros de vinilactama, y mezclas de estos, ciclodextrinas; gelatinas; ftalato de hipromelosa; azúcares; alcoholes polihídricos; polietilenglicol (PEG); óxidos de polietileno; derivados de polioxietileno; alcohol de polivinilo; derivados de propilenglicol y similares, lauril sulfato de sodio, surfactantes Tween®, polímeros Eudragit®; y combinaciones de estos.
- El aglutinante formador de película puede comprender cualquier aglutinante adecuado que se use en la granulación. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes formadores de película adecuados incluyen aglutinantes hidrosolubles, solubles en alcohol o acetona/agua, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), almidón de maíz, óxido de polietileno, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa (HPC). La cantidad de aglutinante formador de película en los gránulos que contienen corticosteroides puede variar de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 10 %, que incluye de aproximadamente 0.5 %-1 %, aproximadamente 0.5 %-2 %, aproximadamente 0.5 %-5 %, aproximadamente 0.5 %-7 %, aproximadamente 1 %-2 %, aproximadamente 1 %-5 %, aproximadamente 1 %-7 %, aproximadamente 1 %-10 %, aproximadamente 2 %-5 %, aproximadamente 2 %-7 %, aproximadamente 2 %-10 %, aproximadamente 5 %-7 %, aproximadamente 5 %-10 %, y aproximadamente 7 %-10 %.
- Los gránulos que contienen corticosteroides de la presente invención pueden incluir, además, otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, rellenos o diluyentes. Los ejemplos no limitantes de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables para los gránulos que contienen corticosteroides incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa,

celulosa microcristalina, sulfato de potasio, fosfato de calcio, almidón modificado, y mezclas de estos. La cantidad de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, rellenos o diluyentes) en los gránulos que contienen corticosteroides puede oscilar entre aproximadamente 5 %-80 %, que incluye aproximadamente 5 %-70 %, aproximadamente 5 %-60 %, aproximadamente 5 %-50 %, aproximadamente 5 %-40 %, aproximadamente 5 %-30 %, aproximadamente 5 %-20 %, aproximadamente 5 %-15 %, aproximadamente 5 %-10 %, aproximadamente 10 %-70 %, aproximadamente 10 %-60 %, aproximadamente 10 %-50 %, aproximadamente 10 %-40 %, aproximadamente 10 %-30 %, aproximadamente 10 %-20 %, aproximadamente 10 %-15 %, aproximadamente 20 %-70 %, aproximadamente 20 %-60 %, aproximadamente 20 %-50 %, aproximadamente 20 %-40 %, aproximadamente 20 %-30 %, aproximadamente 20 %-25 %, aproximadamente 30 %-70 %, aproximadamente 30 %-60 %, aproximadamente 30 %-50 %, aproximadamente 30 %-40 %, aproximadamente 30 %-35 %, aproximadamente 40 %-70 %, aproximadamente 40 %-60 %, aproximadamente 40 %-50 %, aproximadamente 40 %-45 %, aproximadamente 50 %-70 %, aproximadamente 50 %-60 %, aproximadamente 50 %-55 %, aproximadamente 60 %-70 %, o aproximadamente 60 %-65 %.

En otra modalidad, los gránulos que contienen corticosteroides de la presente invención pueden estar en forma de perlas con capas de corticosteroides. Las perlas estratificadas con corticosteroides comprenden un núcleo, por ejemplo, un glóbulo de azúcar farmacéuticamente aceptable, recubierto con una capa de corticosteroides. Tales perlas con capas de corticosteroides pueden prepararse, por ejemplo, mediante la disolución o suspensión de corticosteroides en una solución aglutinante polimérica, que a continuación se pulveriza o recubre sobre partículas inertes (por ejemplo, esferas de azúcar o esferas de celulosa (Celphere®)). Los aglutinantes poliméricos adecuados incluyen cualquiera de los descritos en la presente memoria, por ejemplo, almidones, celulosas modificadas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), ácido alginico, polivinilpirrolidona (povidona) y mezclas de estos. La cantidad de corticosteroide en la capa de corticosteroides y el grosor de la capa de corticosteroides pueden modificarse para proporcionar una dosis terapéuticamente efectiva de corticosteroide. La capa que contiene corticosteroides comprende aproximadamente 90 %-99 % de corticosteroide, y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % de aglutinante.

Los gránulos que contienen corticosteroides de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, los gránulos que contienen corticosteroides pueden prepararse mediante granulación de cristales de corticosteroides, uno o más disgregantes y uno o más rellenos (por ejemplo, alcohol de azúcar, sacárido y/o celulosa microcristalina) en un granulador de alto cizallamiento o un granulador de lecho fluido que usa una solución de uno o más aglutinantes poliméricos, y se seca en un equipo de lecho fluido o en bandejas en un horno convencional para producir los gránulos que contienen corticosteroides.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden incluir gránulos de dispersión rápida que comprenden un disgregante y un alcohol de azúcar y/o un sacárido. Los gránulos que contienen disgregantes pueden incluir disgregantes o los denominados superdisgregantes, por ejemplo, crospovidona (PVP reticulada), almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de estas. La cantidad de disgregante en los gránulos que se dispersan rápidamente puede variar desde aproximadamente 1 %-10 %, o aproximadamente 5 %-10 % del peso total de los gránulos que se dispersan rápidamente, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos.

Los alcoholes de azúcar son formas hidrogenadas de carbohidratos en los que el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se reduce a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los ejemplos no limitantes de alcoholes de azúcar adecuados para los gránulos de dispersión rápida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, arabitol, isomalt, eritritol, glicerol, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos. El término "sacárido" es sinónimo del término "azúcares" que incluye monosacáridos tales como glucosa, fructosa, lactosa y ribosa; y disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa y celobiosa. En una modalidad, los ejemplos no limitantes de sacáridos adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa y mezclas de estas. En otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un disgregante en combinación con un alcohol de azúcar. En otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un disgregante en combinación con un sacárido. En otra modalidad más, los gránulos que contienen disgregante comprenden al menos un disgregante en combinación con un alcohol de azúcar y un sacárido. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en los gránulos de dispersión rápida varía de aproximadamente 99 %-90 %, o aproximadamente 95 %-90 % del peso total de los gránulos que contienen disgregantes, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, el tamaño de partícula promedio de un alcohol de azúcar y/o sacárido es 30 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 1-30 μm , aproximadamente 5-30 μm , aproximadamente 5-25 μm , aproximadamente 5-20 μm , aproximadamente 5-15 μm , aproximadamente 5-10 μm , aproximadamente 10-30 μm , aproximadamente 10-25 μm , aproximadamente 10-20 μm , aproximadamente 10-15 μm , aproximadamente 15-30 μm , aproximadamente 15-25 μm , aproximadamente 15-20 μm , aproximadamente 20-30 μm , aproximadamente 20-25 μm , o aproximadamente 25-30 μm .

Las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales, gránulos o perlas en capas de fármaco) de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden recubrirse, además, con una capa de enmascaramiento del sabor para mejorar la palatabilidad de la composición. Las partículas que contienen corticosteroides pueden enmascarse con sabor mediante el recubrimiento de las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales, gránulos o perlas en capas de fármaco) con un polímero insoluble en agua. Ejemplos no limitantes de polímeros insolubles en agua adecuados para la capa de enmascaramiento del sabor incluyen etilcelulosa, acetato de polivinilo

(PVA), acetato de celulosa (CA), acetato butirato de celulosa (CAB), copolímeros de metacrilato, tales como los disponibles con el nombre comercial "EUDRAGIT". "(por ejemplo, tipo RL, RS y NE30D) y combinaciones de estos.

5 En una modalidad, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 90-110 cps cuando se prueba en un viscosímetro Ubbelohde como una solución al 5 % en peso de tolueno/etanol de 80:20 a 25 °C.

10 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden aproximadamente 25-35 % de cristales de corticosteroides, microencapsulados con una capa de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa); aproximadamente 60-70 % de gránulos de dispersión rápida (por ejemplo, que comprenden crospovidona y manitol); aproximadamente 5 % de disgregante adicional (por ejemplo, crospovidona); aproximadamente 1 % de uno o más sabores, y aproximadamente 0.5 %-1 % de un edulcorante (por ejemplo, sucralosa).

15 El método para producir perlas con capas de fármaco puede comprender disolver o suspender corticosteroides en una solución de aglutinante polimérico y estratificar sobre partículas inertes (50-100 mesh o 150-300 µm de diámetro) tales como esferas de azúcar o esferas de celulosa (por ejemplo, Celphere® CP -203) mediante el uso de un revestidor de lecho fluido equipado con un inserto Wurster de pulverización inferior. A continuación, estas perlas recubiertas de corticosteroides pueden enmascarse con sabor mediante recubrimiento de lecho fluido o mediante coacervación con
20 solvente como se describe en la presente descripción.

25 En otra modalidad, las composiciones de la presente invención pueden comprender partículas de corticosteroides (por ejemplo, cristales), recubiertas con una capa de enmascaramiento del sabor. La capa de enmascaramiento del sabor (como se describe en la presente memoria) puede aplicarse a las partículas de corticosteroides mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, métodos de coacervación o recubrimiento de lecho fluidizado. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden comprender un corticosteroide complejoado con una ciclodextrina.

30 El método para preparar las composiciones de la presente invención puede incluir una etapa de enmascaramiento del sabor. Las partículas que contienen corticosteroides con sabor enmascarado de las composiciones de la presente invención (por ejemplo, cristales de corticosteroides, microgránulos que contienen corticosteroides o perlas con capas de fármaco) pueden prepararse por diversos métodos, que incluyen la coacervación de solventes con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa. El polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa), un inductor de fase (por ejemplo, polietileno) y corticosteroide se cargan en un tanque de coacervación que contiene ciclohexano. La mezcla en el tanque se calienta a aproximadamente 80 °C para disolver la etilcelulosa, y después se enfría lentamente en condiciones controladas, para provocar así la microencapsulación inducida por fase de partículas de corticosteroides por la etilcelulosa. La microencapsulación o coacervación se refiere al proceso de aplicación de una membrana por separación de fases para impartir propiedades de enmascaramiento del sabor (o liberación sostenida). Al alcanzar la temperatura ambiente, la suspensión de partículas de corticosteroides microencapsuladas se filtra, se lava con ciclohexano fresco y se seca para reducir los niveles de solvente residual dentro de límites aceptables (por ejemplo, <4,000 ppm), en una modalidad de
40 menos de 1,000 ppm. El peso del recubrimiento de las partículas de corticosteroides microencapsuladas puede oscilar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 % e incluye aproximadamente 10 %, 15 %, 20 % y 25 %, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. Ejemplos de tal proceso de coacervación se describen en la patente de los EE.UU. núm. 5,252,337, 5,639,475, 6,139,865 y 6,495,160.

45 Alternativamente, la solución de coacervación puede comprender una mezcla del polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) y un formador de poros gastrosoluble o insoluble en agua (por ejemplo, carbonato de calcio). La relación de polímero insoluble en agua respecto al formador de poros puede variar de aproximadamente 50/50 a 95/05, e incluye aproximadamente 55/45, aproximadamente 60/40, aproximadamente 65/35, aproximadamente 70/30, aproximadamente 75/25, aproximadamente 80/20, aproximadamente 85/15, y aproximadamente 90/10, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. El peso del recubrimiento de las partículas de corticosteroides microencapsuladas puede oscilar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 % e incluye aproximadamente 10 %, 15 %, 20 % y 25 %, e incluye todos los intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, la etapa de coacervación comprende suspender las partículas que contienen el fármaco en una solución de etilcelulosa insoluble en agua a 80 °C en el tanque de coacervación. Durante el ciclo de enfriamiento, el formador de poros micronizado se introduce en el tanque a una
50 temperatura de aproximadamente 58 °C, mientras se agita constantemente la suspensión para distribuir uniformemente el formador de poros en la membrana de la microcápsula, en la fase de formación/endurecimiento. Ejemplos de tal proceso de coacervación se describen en la patente de los EE.UU. núm. US 2006/0105038.

60 En una modalidad, la composición farmacéutica sólida de la presente invención está en forma de una tableta de disgregación oral (ODT) que comprende partículas del fármaco y gránulos de dispersión rápida, en donde las partículas del fármaco comprenden el corticosteroide, y los gránulos de dispersión rápida comprenden un disgregante y un alcohol de azúcar y/o sacárido. Las partículas de fármaco pueden comprender, por ejemplo, cristales de corticosteroides con o sin recubrimiento, perlas con capas de corticosteroides o granulados de corticosteroide con uno o más componentes adicionales. En ciertas modalidades, la ODT está en forma de una oblea o película (por ejemplo, las descritas en la patente de los EE.UU. núm. US 6,534,549, patente de los EE.UU. núm. US 7,125,564, etc.).
65

En una modalidad de la presente invención la composición sólida comprende una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende un corticosteroide y un excipiente. Los excipientes adecuados incluyen manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.

5 La cantidad de gránulos que contienen corticosteroides en las composiciones sólidas de la presente invención puede variar de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, e incluye aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 % y aproximadamente 50 %, e incluye todos los valores, intervalos y subintervalos entre ellos. En una modalidad, la composición de la presente invención es una ODT que comprende
10 aproximadamente 30 % en peso de gránulos que contienen corticosteroides.

Un método para producir formulaciones ODT de corticosteroides de gusto agradable de la presente invención, que comprende micropartículas de corticosteroides con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100-400 μm , comprende (i) preparar núcleos que contienen fármaco que tienen cristales de corticosteroides con un tamaño de partícula
15 medio deseado, por ejemplo, como microgránulos, partículas de corticosteroides (por ejemplo, cristales), o como perlas en capas de fármacos, (ii) preparar gránulos que comprenden un disgregante, un alcohol de azúcar y/o un sacárido, y (iii) comprimir una mezcla que comprende las micropartículas de corticosteroides y los gránulos disgregantes, opcionalmente con saborizante(s) farmacéuticamente aceptable(s), edulcorante(s), otro(s) disgregante(s), colorante(s) y/o auxiliares de compresión tales como celulosa microcristalina en cantidades suficientes en la forma ODT mediante el uso de una prensa
20 para comprimidos, tal como una prensa rotatoria para tabletas equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar los punzones y troqueles antes de la compresión. Estas tabletas ODT se disgregan rápidamente con la exposición a la saliva en la boca en una suspensión suave y fácil de tragar sin un regusto arenoso.

Un método para preparar formulaciones ODT de la presente invención que comprende micropartículas de corticosteroides con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100-400 μm puede incluir, además, un proceso unitario para enmascarar el sabor de las partículas que contienen corticosteroides (por ejemplo, cristales de corticosteroides, gránulos que contienen corticosteroides o perlas con capas de fármaco) por coacervación o revestimiento de lecho fluido antes de la mezcla y compresión en tabletas ODT. Por ejemplo, el material cristalino de corticosteroide con un intervalo de tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-200 μm , más particularmente de aproximadamente 50-150 μm puede
30 recubrirse con una capa de enmascaramiento del sabor mediante recubrimiento de lecho fluido o coacervación con solvente de acuerdo con otros aspectos de la invención. El material cristalino de corticosteroide con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5-50 μm puede enmascararse, además, por sabor mediante coacervación con solvente como se describe en la presente descripción.

35 En otra modalidad, las composiciones de la presente invención pueden ser comprimidos que se disgregan oralmente preparadas mediante la mezcla de microgránulos de corticosteroides o micropartículas de corticosteroides con sabor enmascarado, uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, microgránulos de dispersión rápida, celulosa microcristalina y un disgregante adicional, y comprimir esta mezcla en tabletas que se disgregan oralmente. Las tabletas que se disgregan oralmente formadas se disgregan rápidamente al contacto con la saliva en la cavidad bucal, y tienen un
40 sabor agradable (buena sensación cremosa en la boca) y proporcionan una liberación rápida, sustancialmente completa de la dosis en el estómago.

Aún en otra modalidad, las composiciones de la presente invención pueden ser tabletas que se disgregan oralmente formadas por compresión de una composición que comprende partículas que contienen corticosteroides, gránulos de dispersión rápida y opcionalmente agentes saborizantes, edulcorantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en una prensa de tabletas equipada con un sistema de lubricación externa para prelubricar matrices y troqueles, para proporcionar de esta manera una formulación de tableta que, de otro modo, carecería de lubricante. Las tabletas que se disgregan oralmente que se producen así típicamente exhiben suficiente dureza y friabilidad suficientemente baja para ser adecuados para el envasado en botellas de HDPE y envases de blíster respaldados por papel con respaldo o película desprendible mediante el uso de equipos convencionales para almacenamiento, transporte y distribución comercial.
50

Un método de fabricación de tabletas que se disgregan oralmente de la presente invención puede comprender las siguientes etapas: (a) preparar microgránulos que contienen corticosteroides mediante granulación del material corticosteroide cristalino que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5-50 μm y uno o más diluyentes/rellenos tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina y mezclas de estas, con un aglutinante polimérico en un granulador de alto cizallamiento o un revestidor de lecho fluido; (b) granular uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, cada uno un diámetro de partícula promedio de no más de aproximadamente 30 μm , con un disgregante tal como crospovidona, mediante el uso de agua o una mezcla de alcohol y agua en un granulador convencional, y secar el granulado en un equipo de lecho fluido o un horno convencional para producir microgránulos de dispersión rápida con un
55 tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 400 μm , como se describe en la publicación de patente de los EE.UU. núm. US 20050232988; (c) mezclar los microgránulos de corticosteroides de la etapa (a) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, disgregante adicional, y los microgránulos de dispersión rápida de la etapa (b); y (d) comprimir la mezcla de la etapa (c) en tabletas mediante el uso de, por ejemplo, una prensa de tabletas giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los troqueles y punzones.
60

Un método para fabricar comprimidos que se disgregan oralmente de la presente invención puede comprender las siguientes etapas: a) preparar una partícula central que contiene fármaco (por ejemplo, cristales de corticosteroides, perlas con capas de fármaco o microgránulos que contienen corticosteroides) mediante la granulación del fármaco y opcionalmente o más diluyentes/rellenos tales como lactosa, manitol, celulosa microcristalina y mezclas de estos con un aglutinante polimérico en un granulador de alto cizallamiento o un recubridor de lecho fluido, o mediante la creación de capas de fármacos sobre una partícula inerte (esfera de azúcar de 60-100 mesh o esfera de celulosa, por ejemplo, Celphere® CP-203) a partir de una solución/suspensión que comprende un aglutinante polimérico y el fármaco en un recubridor de lecho fluido y opcionalmente mediante la aplicación de un recubrimiento de sellado (por ejemplo, Opadry® Clear); b) partículas de núcleo que enmascaran el sabor mediante microencapsulación, por ejemplo, por coacervación con solvente o recubrimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa, o con una mezcla de un polímero funcional insoluble en agua y un material soluble en agua/formador de poros gastrosoluble (por ejemplo, etilcelulosa y cloruro de sodio o carbonato de calcio en una proporción que varía desde aproximadamente 50/50 a 95/5) para producir micropartículas de sabor agradable con una distribución de tamaño de partícula deseada (por ejemplo, un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400 µm, o un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 300 µm); c) granular uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, cada uno de los cuales tiene un diámetro medio de partícula de no más de aproximadamente 30 µm, con un disgregante tal como crospovidona, como se describe en la presente descripción; d) mezclar las micropartículas de sabor enmascarado de la etapa (b) con uno o más agentes saborizantes, un edulcorante, celulosa microcristalina, disgregante adicional y microgránulos de dispersión rápida de la etapa (c); y e) comprimir la mezcla de la etapa (d) en tabletas mediante el uso de, por ejemplo, una prensa de tabletas giratoria convencional equipada con un sistema de lubricación externo para prelubricar los troqueles y punzones.

Ejemplo (comparativo)

Microgránulos A de propionato de fluticasona: Mannitol 25 (91.2 % p/p) y Crospovidona XL-10 (4.8 % p/p) a una relación de 95/5 se comuelen individualmente al pasar la mezcla a través de un aparato de molienda Comil®, equipado con espaciadores de 0.225", a una velocidad de aproximadamente 1400-1500 rpm. El manitol, la crospovidona y el material cristalino de propionato de fluticasona (4 % p/p) se mezclan durante aproximadamente 3-5 minutos para mezclar los ingredientes. Un aparato de lecho fluido Glatt GPCG-3 equipado con una cámara de granulación por pulverización superior y un recipiente de granulación se carga con la premezcla de manitol, crospovidona y propionato de fluticasona (tamaño de lote: 1500 g) y se granula mediante la pulverización de agua purificada (boquilla: punta de 1.2 mm) a una presión de atomización de aproximadamente 1.25 bar y a una velocidad de pulverización de 30-50 ml/min y una temperatura de salida de > 70 °C y a una temperatura del producto de > 33 °C. La masa húmeda se seca hasta que el nivel de humedad (el porcentaje de pérdida en el secado) es inferior a aproximadamente el 1 %.

Formación de la tableta: Se preparó una prensa para tabletas de producción Hata equipada con un sistema de transferencia de vacío, un desatascador de tabletas, un detector de metales y un sistema Matsui Ex-lube de acuerdo con los procedimientos operativos estándar. El estearato de magnesio se usó como un adyuvante de procesamiento, es decir, para lubricar externamente las superficies del punzón y el troquel y por lo tanto estaba presente solo en cantidades pequeñas en las tabletas. El intervalo de peso para las tabletas era típicamente ± 5 % del peso de la tableta objetivo. El sistema Ex-lube se inició para garantizar que el lubricante rociara correctamente cuando la prensa de tabletas funcionara. Los parámetros de tableteo, como profundidad de llenado (mm), posición de precompresión (mm o kN) y posición de compresión principal (mm o kN) se ajustaron en la prensa para producir tabletas de 4 mg que cumplen con las especificaciones ejemplares que se detallan a continuación:

Tabla: Parámetros de la tableta

Parámetro	Diana	Intervalo
Peso (mg)	100	95-105
Grosor (mm)	2.4	2.0-2.8
Dureza (N)	28	8-48
Friabilidad	NMT 0.6 %	1.0 %
Peso de 10 tabletas (g)	1.0 g	0.96-1.04

Después de la configuración exitosa, la prensa se ejecutó en 'modo automático' hasta su finalización. Durante la ejecución, se tomaron muestras de las tabletas periódicamente para garantizar que las tabletas producidas cumplieran con las especificaciones enumeradas anteriormente.

Las tabletas se prueban en la prueba de disgregación USP <701> y se disgregan en aproximadamente 60 segundos o menos.

Reivindicaciones

- 5 1. Una tableta que se dispersa oralmente que comprende menos de o igual a 20 mg de budesonida o un solvato o éster de esta, y al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable que facilita la dispersión de la tableta en la cavidad oral, donde la tableta es adecuada para la administración tópica de budesonida en el tracto gastrointestinal superior.
- 10 2. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1, en donde dicha tableta se disgrega en hasta 60 segundos en el fluido de saliva simulado cuando se prueba mediante el uso de la prueba de disgregación USP <701>.
3. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 2, en donde dicha tableta se disgrega en hasta 30 segundos.
- 15 4. La tableta que se dispersa oralmente de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende, además, un agente adhesivo, en donde el agente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en complejo de sulfato de aluminio y sacarosa, quitosano y derivados de estos, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil celulosa, poliacrilatos reticulados o no reticulados, poliarilatos reticulados, poliacrilatos reticulados o no reticulados ácidos, homopolímeros o copolímeros de ácido poliacrílico, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido metacrílico/copolímero de metilmetacrilato, alquilacrilato/copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de amonometacrilato, homopolímeros o copolímeros de carbómero, gomas de polisacáridos hidrófilos, maltodextrinas, geles de goma de alginato reticulados, polímeros de vinilo policarboxilados, pectinas, goma de xantano, ácido alginico, ácidos alginicos modificados y combinaciones de estos.
- 20 5. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 4, en donde el agente adhesivo y la budesonida o solvato o éster de esta se asocian íntimamente.
- 30 6. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1, en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente aceptable es al menos un disgregante.
7. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 6, en donde el al menos un disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.
- 35 8. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1, que comprende, además, un excipiente seleccionado del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa, ciclodextrina y combinaciones de estos.
- 40 9. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1, que está libre de lubricante.
- 45 10. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 6, en donde la tableta comprende partículas de fármaco y gránulos de dispersión rápida, en donde las partículas de fármaco comprenden la budesonida o solvato o éster de esta, y los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un disgregante y un alcohol de azúcar y/o sacárido.
- 50 11. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 10, en donde las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 400 µm, los gránulos de dispersión rápida tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 300 µm, y el disgregante y alcohol de azúcar y/o sacárido tienen un tamaño medio de partícula de menos de 30 µm; o en donde la budesonida o solvato o éster de esta se dispone sobre la superficie de un excipiente, los gránulos de dispersión rápida tienen un tamaño medio de partícula de menos de 300 µm, y el disgregante y el alcohol de azúcar y/o sacárido tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 30 µm.
- 55 12. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la tableta comprende una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende la budesonida o solvato o éster de esta en combinación con al menos un excipiente.
- 60 13. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 12, en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sacarosa, maltosa y combinaciones de estos.
- 65 14. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 6, que comprende menos de o igual a 20 mg de budesonida o un solvato o éster de esta, y al menos un disgregante, en donde la tableta se disgrega dentro de 60 segundos en fluido de saliva simulado cuando se prueba mediante el uso de la prueba de disgregación USP <701>.
15. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 14, en donde la tableta comprende 0.05-0.3 mg de budesonida.

- 16. Una tableta que se dispersa oralmente como se reivindica en la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal.
- 5 17. La tableta que se dispersa oralmente para usar de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha condición inflamatoria del tracto gastrointestinal comprende inflamación del esófago, esofagitis eosinofílica o inflamación de la glotis, epiglotis, amígdalas u orofaringe.
- 10 18. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1 que comprende de 0.01 mg a 20 mg de budesonida.
- 19. La tableta que se dispersa oralmente de la reivindicación 1 que comprende de 2 mg a 20 mg de budesonida.